

VOTO Nº 219/2024/SEI/DIRETOR-PRESIDENTE/ANVISA

Processo nº 25351.931217/2022-28

Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada para dispor complementarmente sobre o registro de biossimilares por meio da via de desenvolvimento por comparabilidade.

Área responsável: GGBIO/DIRE2

Agenda Regulatória: Não é tema da Agenda

Relator: Antonio Barra Torres

1. Relatório

O processo referente a Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada para dispor complementarmente sobre o registro de biossimilares por meio da via de desenvolvimento por comparabilidade foi iniciado por meio do **Edital de Chamamento nº 15, de 7 de novembro de 2022**, publicado para coletar junto ao setor produtivo informações sobre quais são as principais dificuldades e desafios para o desenvolvimento e aprovação de produtos biológicos utilizando a via da comparabilidade, permitindo um diagnóstico e a tomada de decisões regulatórias futuras por parte da Anvisa, assim como visando a verificação de oportunidades de melhoria do marco regulatório brasileiro, de modo a favorecer uma maior disponibilização de tratamentos modernos e de menor custo.

Com base nas informações recebidas, foi proposta a realização de um Diálogo Setorial com a Sociedade Civil, realizado em 31/07/2023, e visando a discussão de possíveis ajustes na regulamentação de registro de biológicos, Resolução

RDC nº 55/2010, no Capítulo específico que trata da "*Via da Comparabilidade*", especialmente buscando ajustar a regulamentação nos seguintes pontos, levantados no Edital e que estariam em desarmonia com alguns guias internacionais:

- possibilidade de dispensa de estudos não clínicos;
- possibilidade de dispensa de estudos clínicos comparativos de acordo com os dados de caracterização da molécula;
- esclarecimentos quanto ao uso de comparador internacional, em especial para casos de produtos já registrados no país; e
- intercambialidade.

Após a realização do evento, com boa participação do setor, foi elaborado o Relatório do Diálogo Setorial (2550188).

Considerando todas essas informações, foi proposta a abertura de processo regulatório, fora da Agenda Regulatória, visto se tratar de tema específico que foi identificado por meio da realização do Edital nº 15/2022 e do Diálogo Setorial, nos quais foram apontadas questões pontuais quanto aos requisitos para o registro de biossimilares que poderiam ser mais rapidamente revisadas.

Análise

A Consulta Pública nº 1.206 foi publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 190, de 04/10/2023 e encerrada em 24/11/2023. Na consulta, 47 % de contribuições foram aceitas, sendo 21% aceitas totalmente e 26 % aceitas parcialmente. Passo a apontar os principais pontos agregados na Minuta de RDC proposta:

1. Intercambialidade

A inclusão de critérios para a intercambialidade - a possibilidade de troca do produto comparador pelo biossimilar e vice versa - foi solicitada. A principal argumentação colocada é a

de que esta declaração de intercambialidade ocasionaria aumento da confiabilidade da população em relação aos medicamentos biossimilares.

A Anvisa entende que a discussão sobre a intercambialidade e seus critérios é muito importante e será certamente objeto de discussões futuras. Porém, ainda não há maturidade suficiente para alterar a questão no momento, considerando todo o cenário brasileiro neste setor. Também é importante colocar que a principal justificativa apresentada, de aumento da confiança da população, dificilmente seria solucionada com a medida. Por fim, a característica do mercado nacional para o setor de produtos biológicos é muito diferenciada, por exemplo, do mercado norte-americano, bastante citado na questão da intercambialidade, visto que temos um mercado eminentemente público, onde o procedimento de "troca no balcão" para produtos biológicos não é a nossa realidade.

De todo modo, a discussão sobre o tema será retomada em outro momento, para uma ampla discussão e assim conseguirmos definir critérios e necessidades para que a intercambialidade possa ser formalmente declarada.

2. **Informação sobre local de fabricação, estudo ponte e uso de comparador internacional:**

Ainda que o local não seja exatamente o mesmo aprovado no Brasil, a norma passa a deixar expressa a possibilidade de utilização de comparador adquirido no exterior **(que antes não existia na RDC nº 55/2010)**, mediante a realização de um estudo ponte.

Este é um requisito que já ocasionou indeferimentos de registro de produtos biossimilares e é uma necessidade técnica importante, devido à variabilidade aceitável entre locais durante as aprovações. Assim, ao deixar expressa a questão no novo ato normativo, garante-se a previsibilidade e segurança jurídica aos desenvolvedores, evitando o recebimento de exigências que possuem risco de não serem cumpridas dentro do prazo legal, considerando o tempo potencialmente necessário para execução de um estudo ponte.

Mesmo com a inovação proposta, que representa clara melhoria ao texto vigente, sugestões questionaram a

necessidade de informação sobre os locais de fabricação dos insumos ativos. A alegação é a de que a informação sobre os locais de fabricação da substância ativa do produto comparador muitas vezes não está disponível. Além disso, indicam que as informações referentes ao produto acabado podem ser mais facilmente disponibilizadas, uma vez que elas estão descritas nas embalagens dos lotes do produto comparador adquirido para realização dos testes de comparabilidade.

Esclarece-se que o documento citado no art. 3º da minuta proposta é uma declaração, podendo esta ser baseada em informações públicas sobre os possíveis locais de fabricação dos insumos aprovados para o comparador. No caso de produtos registrados pela Anvisa, os locais de fabricação de insumos devem estar certificados pela Anvisa e conseqüentemente esta informação já é pública e pode ser verificada nos certificados de Boas Práticas de Fabricação, por exemplo, ou nos pareceres públicos (PPAM) emitidos pela Agência. De toda forma, a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO/GGBIO) também deverá melhorar os cadastros para deixar essa informação mais disponível ao setor, mediante busca no Portal da Anvisa.

Ainda que seja importante a questão do local de fabricação da *Drug Substance (DS)*, é verdadeiro que esta informação pode ser difícil de ser obtida, em especial para os lotes específicos utilizados no exercício da comparabilidade.

Assim, a descrição deste ponto foi ajustada na mesma linha do anteriormente utilizado nestas discussões e que funcionou operacionalmente até agora, apenas citando "locais de fabricação", mas não especificando locais de fabricação do insumo. Todavia, faz-se importante destacar que, **se ficar demonstrado ou não puder ser afastado pelo solicitante do registro do biossimilar que o local de fabricação do DS é diferente do autorizado no Brasil**, pode ser exigido, no caso concreto, a realização do estudo ponte para garantir a representatividade do produto em relação ao medicamento devidamente autorizado no Brasil.

Isso é essencial para garantir o cumprimento à Lei nº 6.360/1976, que permite o registro de produtos similares a outros já autorizados pela Anvisa e, por isso, o comparador precisa ser um produto autorizado pela Agência, não bastando somente estar autorizado por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE), pois é necessário garantir a similaridade

com o produto registrado no país, ainda que de forma indireta por meio do estudo ponte.

Considerando todas as contribuições recebidas, o texto geral do art. 3 foi então reescrito, visando deixar melhor detalhado e organizado o conteúdo do relatório de comparabilidade. Por fim, estes exercícios de comparabilidade podem ser baseados nos guias existentes de forma a garantir perfis semelhantes de substâncias.

Destaco, também, que a utilização do comparador registrado em território nacional é a situação normal e desejada, conforme disposto no art. 4º da minuta proposta, mas, ainda assim, o ato normativo proposto traz como uma novidade a permissão expressa de uso do produto adquirido em mercado internacional, desde que demonstrado que os fabricantes são os mesmos do medicamento registrado no país, um ponto de melhoria em relação à RDC nº 55/2010, que omitia esta possibilidade gerando insegurança jurídica ao setor. Para tanto, a empresa poderá apresentar quaisquer documentações que indiquem que os locais aprovados para o produto adquirido são os mesmos do Brasil (pareceres públicos, laudos, declarações, certificados e/ou outros documentos).

Ainda, o uso de comparador **não registrado no Brasil**, uma outra situação excepcional, passa a ser permitida mediante comprovada indisponibilidade de medicamento biológico no mercado nacional e internacional, devendo os candidatos estarem registrados em AREE, o que é uma importante flexibilização em relação ao disposto na RDC nº 55/2010, que anteriormente requiritava acesso total e irrestrito à Anvisa ao dossiê deste referência internacional, e que na prática, inviabilizava esta possibilidade.

O texto atual exige apenas que o produto neste caso venha de AREE, aos quais podemos ter acesso a informações que potencialmente sejam necessárias via acordos já existentes com estas autoridades, permitindo assim a entrada de novos biossimilares mesmo em situações possíveis em que o produto comparador adequado e existente no mercado nacional seja descontinuado definitivamente, garantindo assim que o mercado não fique cristalizado.

3. **Possibilidade de dispensa de estudos não clínicos**

Foram recebidas solicitações para retirar totalmente a possibilidade de apresentação de estudos não clínicos em animais.

Assim, o texto proposto passa a permitir a dispensa e visa abrir os critérios para as exigências de estudos em animais, quando tecnicamente aplicável. Porém, não há ainda cenário técnico suficiente para a exclusão completa destes requisitos, sendo que inclusive nenhuma regulamentação internacional os dispensa completamente. Ainda há casos, especialmente com moléculas mais novas e complexas nos quais os estudos não clínicos em animais ainda podem ser necessários. Por fim, a exclusão total geraria desarmonização da regulamentação nacional com as melhores referências internacionais. Assim, a exclusão total do requisito não foi aceita, mas sem prejuízo ao setor, tendo em vista que nos casos em que seja tecnicamente justificável, pode ocorrer a isenção, o que deixa a norma flexibilizada em relação ao texto da RDC nº 55/2010, que não abria exceções à apresentação destes estudos.

Ainda, foi solicitada que a aceitação dos guias de AREE fossem uma das possibilidades, mas que excluíssemos a obrigatoriedade de utilização destes. Avaliando o caso, concluímos pela manutenção do termo "deve" quando nos referimos aos guias considerados aceitáveis, tendo em vista a necessidade da Anvisa de garantir e reafirmar a harmonização e convergência regulatória com as autoridades de referência para os critérios técnico-científicos considerados aceitáveis para a eventual isenção.

Assim, na forma proposta, fica consignado que a Anvisa aceita e considera os racionais destes guias aceitáveis para as suas decisões. Porém, também é preciso garantir a soberania da Agência na tomada de suas decisões, no que concluímos que o texto original da CP se mostra imperfeito, pois sempre vincularia a decisão ao estabelecido pela AREE. Foi, então, detectada a necessidade de ajuste deste ponto considerando que a Anvisa possui soberania em suas decisões e especialmente porque o corpo técnico da Agência possui alta capacitação para definir e estabelecer critérios aceitáveis de isenções.

O texto proposto na sugestão do setor, porém, que indicava a aceitação de dados técnico-científicos de suporte no caso a caso, foi considerado inadequado ao colocar as decisões muito no âmbito individual de cada processo, quando sugere

apenas a aceitação de racional, o que poderia causar sobrecarga administrativa à área com grande volume de demandas individuais, bem como ocorreria risco de decisões casuísticas, o que seria inadequado considerando a necessidade de manter a convergência regulatória internacional, bem como um ambiente estável e transparente aos desenvolvedores.

Neste sentido, a ideia central da proposta foi incorporada, concluindo pela inclusão expressa da aceitação de guias publicados pela própria Anvisa. Esta proposta corrigiu a distorção do texto original, garantindo a soberania da Agência, porém preserva a área de receber muitos pedidos individuais, alguns com embasamento frágil, bem como torna o ambiente regulatório mais transparente e previsível aos desenvolvedores, ao passo que com a publicação futura de guias Anvisa, os critérios científicos considerados adequados pela área estarão disponibilizados a todos os desenvolvedores evitando assim decisões casuísticas.

4. Possibilidade de dispensa de estudos clínicos comparativos de acordo com os dados de caracterização da molécula

Foi solicitada que a aceitação dos guias de AREE para eventual dispensa de estudo clínico fosse uma das possibilidades, mas que excluíssemos a obrigatoriedade de utilização destes, alterando o texto do artigo 8º em seu parágrafo 1º.

A Anvisa concluiu por alterar o texto, dividindo o parágrafo, porém optando pela manutenção do termo "deve" quando se refere aos guias considerados aceitáveis, tendo em vista da necessidade da Agência garantir e reafirmar a harmonização e convergência regulatória com as autoridades de referência para os critérios técnico-científicos considerados aceitáveis para a eventual isenção. Assim, ficou consignado que a Anvisa aceita e considera os racionais destes guias para as suas decisões quanto às análises.

Neste sentido, a ideia central da proposta será incorporada, com aceitação parcial, mas incluindo a aceitação de guias que venham a ser publicados pela própria Anvisa. Esta proposta corrigiu a distorção do texto original, garantindo a soberania da Agência, porém preserva a área de receber muitos

pedidos individuais, alguns com embasamento frágil, bem como torna o ambiente regulatório mais transparente e previsível ao passo que com a publicação dos guias Anvisa, os critérios científicos considerados adequados pela área estarão disponibilizados a todos os desenvolvedores e evitando assim decisões casuísticas

Por fim , destaco que a Procuradoria Federal junto à Anvisa se manifestou mediante o PARECER n. 00067/2024/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU pela juridicidade da Resolução de Diretoria Colegiada.

2. **Voto**

Voto pela aprovação da Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada para dispor complementarmente sobre o registro de biossimilares por meio da via de desenvolvimento por comparabilidade.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 27/05/2024, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2982818** e o código CRC **1807835B**.

Referência: Processo nº 25351.931217/2022-28

SEI nº 2982818